

112424



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
E INVESTIGACION

13

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
HOSPITAL REGIONAL.
" LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS "

**DETERMINACIÓN DE FIBRONECTINA FETAL COMO
PREDICTOR DE PARTO PRETERMINO
REPORTE PRELIMINAR**

TRABAJO DE INVESTIGACION

QUE PRESENTA
DR. ISAAC VEGA LOPEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD
DE: **MEDICINA MATERNOFETAL.**



ISSSTE

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO D.F.

AGOSTO

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

**Para mis hijos
Isaac y Miguel Angel**

Gracias por la oportunidad de ser papá

I. S. S. S. T. E.
HOSPITAL REGIONAL
LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS
★ AUG. 31 2001 ★
COORDINACION DE CAPACITACION
DESARROLLO E INVESTIGACION

~~Dr. Francisco Javier García Faldut~~
Coordinación de Capacitación
Desarrollo e Investigación

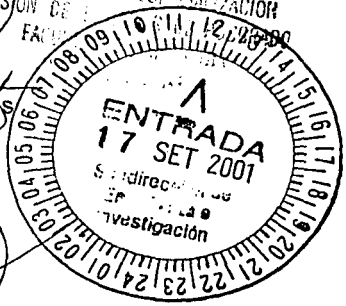
A
ENTRADA
17 SET 2001
Subdirección de
Evaluación e
Investigación

Dra. Maria de La Paz Villar Caso

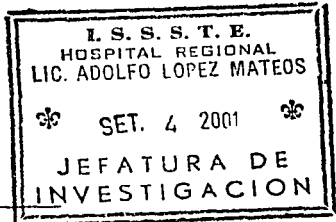
Dra. Maria de La Paz Villar Caso
Profesor titular del curso

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE
FACULTAD

Dr. Eduardo E Mejia Islas
ASESOR DE TESIS



Dr. Raul Barreto Villanueva
VOCAL DE INVESTIGACIÓN



Dr. Luis Serafin Alcazar Alvarez
JEFE DE INVESTIGACIÓN

Dr. Julio Cesar Diaz Becerra
JEFE DE ENSEÑANZA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

RESUMEN

SUMMARY

INTRODUCCIÓN

MARCO TEORICO

MATERIAL Y METODOS

RESULTADOS

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

RECOMENDACIONES

GRAFICAS Y TABLAS

BIBLIOGRAFÍA

RESUMEN

Objetivo. Determinar si la cuantificación de fibronectina fetal (FNF) en secreciones cervicovaginales es un predictor útil en la identificación de pacientes con riesgo elevado para parto pretermino.

Material y Metodos. Se estudiaron pacientes pertenecientes al servicio de Medicina Materno Fetal con embarazos de entre las 24 semanas y las 34. Las cuales cumplieran con los siguientes criterios de inclusión. Pacientes sintomáticas con índice Tocólitico a partir de 1 y no mayor de 5, con membranas íntegras; o bien pacientes asintomáticas con antecedente de parto pretermino en alguna gestación previa, proceso infeccioso urogenital activo. Se excluyeron a aquellas pacientes con Enfermedad Hipertensiva del Embarazo activa, alteración en el metabolismo de los carbohidratos, pacientes con hemorragia vaginal importante. La muestra de secreción cervicovaginal se recolectó en un equipo diseñado para determinación rápida por inmunoensayo (ADEZA BIOMEDICAL SPECIMEN COLLECTION KIT) de la Compañía Tecnologías Avanzadas de Diagnóstico. Considerándose positivas con concentraciones $>50\text{ng/ml}$. El análisis estadístico fue mediante la prueba tetracóica, tablas de 2×2 y utilización de la prueba Chi cuadrada para aquellas variables controlables.

Resultados. Hubo 38 pacientes incluidas, 26 tuvieron FNF negativa (68%) y 12 tuvieron FNF positiva (32%). La sensibilidad y el valor predictivo positivo de la FNF positiva para predecir parto pretermino fue de 83 y 83.3 respectivamente; la especificidad y valor predictivo negativo fue de 92 y 92.3 respectivamente ($p < 0.001$). Solo en el 7.14% se asoció a parto pretermino previo, siendo No Significativo. Así mismo el 43% de pacientes con proceso infeccioso urogenital (10) se asoció a parto pretermino, no presentando este factor significancia estadística. La prevalencia de parto pretérmino fue del 31% con un riesgo relativo de 10.8.

Conclusiones. La presencia de fibronectina fetal en secreciones cervicovaginales en embarazos de las 24 a 34 semanas, nos ayuda a detectar a aquellas pacientes con alto riesgo de parto pretermino; así como iniciar manejos médicos oportunos. Además de poder manejar en forma ambulatoria y conservadora aquellas pacientes sin riesgo de parto pretermino real, dada la especificidad y valor predictivo negativo demostrado.

ABSTRACT

Objective. Our purpose was determined if fetal fibronectin detection in cervico vaginal secretions is useful for predicting all of those patients with increased risk por preterm delivery.

Material and Methods. Patients belong to Materno Fetal Medicine Unit with pregnancies between 24 to 34 weeks was studied. Patients were included if they had symptoms of preterm labor, tocolytic Index less than 5 points, with intact membranes or asymptomatic patients with positive history of previous preterm labor and active infections of the urogenital tract. We excluded patients with maternal hypertension, glucose metabolism disorders and active genital bleeding. The cervico-vaginal specimen was taken with a especial equipment of immunoassay rapid test (Adeza Biomedical Collection Kit) provided by Advanced Tecnology Diagnose Company. A positive FFN was considered above 50ng/ml. Statistical analysis was performed with Chi 2 test, and tetracolic test.

Results. Thirty eight patients was included, of these 26 had FFN negative (68%) and 12 were positive (32%). The sensibility and positive predictive value of positive FFN for the prediction of preterm labor was 83 and 83.3 respectively and the specificity and negative predictive value for FFN negative was 92 and 92.3 respectively ($p < 0.001$). Previous preterm labor was asociated in only 7.14%, without a statistical value(NS). Urogenital Infections process was asociated with preterm labor in 43% (NS). The calculated prevalence was 31% with a relative risk of 10.8.

Conclusion. Fetal fibronectin in cervico-vaginal secretions of pregnancies between 24 to 34 weeks, it's helpful for detections those patients with high risk of preterm labor; and give a oportunal medical treatment. And give us the possibility of detect patients with negative values of FFN with a lower risk of a preterm labor, and suported ambulatory treatment.

INTRODUCCIÓN

El trabajo de parto pretermino es en la actualidad un problema importante debido a la morbilidad y mortalidad relacionadas, con una frecuencia de presentación que varía de acuerdo al área geográfica, por ejemplo en Estados Unidos se calcula de 7 a 12% de todos los embarazos, con un promedio estimado por Schwartz para todo el continente del 9%. En México la frecuencia informada varía entre 8.9 y 13.7%. (1)

Se calcula en el parto pretermino un 75% de morbilidad y mortalidad neonatales, siendo mayor el riesgo de mortalidad a menor edad gestacional, ya que en la semana 24 puede llegar hasta un máximo de 85%, con tasas elevadas de secuelas neurológicas y pulmonares asociadas con premadurez. (2)

Con el mejoramiento e incorporación de tecnología a la atención del producto pretermino, el mayor conocimiento de patologías maternas relacionadas, y el desarrollo de estrategias preventivas de patologías neonatales se aprecia una disminución importante de la mortalidad neonatal; de siete por 1000 nacidos vivos en 1985 a 4.9 en 1995; con un límite de viabilidad actual en algunos centros a partir de las 24 a 25 semanas de gestación. (2,3)

Fibronectina Fetal Predictor de Parto Pretermino/VEGA

A pesar de la disminución de la morbilidad y mortalidad neonatal, la tasa de parto pretermino no ha presentado disminución a pesar de los múltiples esfuerzos realizados en los últimos 30 años, debido a que no se conocen en forma exacta las causas y la fisiopatología, encontrándose en estudio muchos de los factores involucrados.

MARCO TEORICO

Definición de parto pretérmino. Es aquel que tiene lugar entre las 20 y 36 semanas de gestación, tratándose de corroborar por medio de estudios clínicos y paraclínicos, considerando que la edad cronológica debe refrendarse por medio de estudios clínicos y neurológicos neonatales (4).

FISIOPATOLOGÍA. En el estudio del parto pretermino es preciso establecer si los mecanismos relacionados con el parto a termino son los mismos que en el pretermino. El parto es aquel proceso que tiene por objetivo la expulsión del feto, en el cual se encuentran involucrados diferentes factores entre otros el miometrio y el cervix. En el primero se aprecia previo al parto un cambio en el patrón contráctil; del tipo Braxton Hicks al de contractilidad. Existiendo incremento de la actividad eléctrica y metabólica de las células miométriales, con aumento en el número y permeabilidad de los puentes de unión (gap junctions). Las capas musculares uterinas están formadas por células musculares lisas y tejido conectivo. Dichas células durante el embarazo incrementan su longitud hasta 10 veces. El patrón contráctil esta determinado por dos moléculas proteicas, asociadas a un sistema enzimático, consumidor de energía. El cual es modificado por factores intrínsecos y extrínsecos. (2)

Fibronectina Fetal Predictor de Parto Pretermino/VEGA

La miosina tiene un peso molecular de 475 000 Daltons y una estructura helicoidal de dos cadenas pesadas de 200 000 Daltons cada una, en cuyos extremos presentan dos de las cuatro cadenas ligeras de miosina: radicando en dos de ellas la capacidad de unión a la actina, así como actividad ATPasa.

La actina tiene un peso molecular en su forma monomérica de 46 000 Daltons y posee una forma globular, de una sola cadena peptídica. Estas moléculas están fijadas en unidades funcionales por un tercer grupo molecular (los cuerpos densos) constituido por una red de sostén. La disposición estructural de la molécula de actina-miosina no tiene aspecto fibrilar, favoreciendo distensión y contracción en cualquier dirección. La cabeza de miosina puede funcionar como ATPasa lo cual es fundamental para el proceso de contracción, para llevar a cabo este proceso es necesaria la formación del complejo actina-miosina, así como la fosforilación de las cadenas ligeras de miosina por vía enzimática de una cinasa; siendo este proceso mediado por Calcio, así como por la intervención del AMPc.

Del mismo modo en que interviene en el proceso de contractilidad del músculo estriado, en el músculo liso el Calcio posee un sistema de regulación, el cual está determinado de forma importante, por la presencia de una bomba de calcio, la cual tiene dos objetivos: 1. Para llevar a cabo el proceso de relajación es necesaria la movilización del calcio ya sea al espacio extracelular, o bien 2. Ser secuestrado en el citoplasma, por medio de almacenes retículo sarcoplásmicos, mitocondrias o sarcolema. (21)

A su vez el cervix sufre una serie de eventos en su estructura que van a permitir variaciones en sus propiedades físicas y mecánicas. Esto es, los procesos de reblandecimiento, acortamiento cervical y dilatación que son cruciales en el desarrollo del parto, sea prematuro o de término. Por medio de mediadores, se establece un descenso de la concentración de colágeno, y desorganización de sus fibras y aumento del dermatan sulfato (responsable de la desorganización de las fibras de colágeno). Todo esto relacionado a la presencia de células inflamatorias a nivel local. Observándose que los macrófagos producen citosina (interleucina 1 factor de necrosis tumoral, interleucina 8, etc.) que tienen por objeto degradar la matriz extracelular y en la quimiotaxis de los granulocitos, provocando la liberación de colagenasas que degradan el colágeno tipo I, II y III. Así mismo la presencia de elastasas tienen acción sobre la elastina, colágeno tipo IV, proteoglicanos y fibronectina; esta actividad elastasa puede provocar teóricamente, el adelgazamiento y la disminución de la elasticidad de las membranas en los casos de RPM. (3,4)

Aspectos endocrinológicos del parto pretermino: Para que poder llevar a cabo algunos de los cambios o acciones anteriormente citados, sobre todo en el caso del parto pretermino, se ha observado la presencia de ciertos trastornos endocrinos.

Estrógenos y progesterona. En los primates incluido el ser humano, se ha observado que durante el embarazo el aumento relativo de estradiol supera el incremento relativo de progesterona, aumentando la relación estrógenos / progesterona. Esto permite la aparición de receptores de oxitocina; así como incremento de la secreción de oxitocina hipofisiaria; estimulación de prostaglandinas y, por último el desarrollo de uniones de compuerta que como se ha mencionado facilitan la contractilidad miometrial coordinada. La relación de estos en el parto pretermino no se ha establecido de forma constante, no ofreciendo un recurso diagnóstico importante; donde el papel de la relación estrógenos/progestagenos, así como del receptor de progesterona, pareciera estar influenciado por el cortisol liberado por efecto del estrés del trabajo de parto y de la mayor actividad suprarrenal fetal. (2)

Otro aspecto a desarrollar en la actualidad es el estriol salival, el cual como producto terminal de suprarrenal fetal, se incrementa de dos a cuatro semanas antes del parto. Apreciándose una tasa de positivos falsos de 26% con un valor predictivo negativo de 95%. (2)

Hormona liberadora de corticotropina (CRH). A partir de su identificación en 1980 y del conocimiento de su efecto estimulante en la producción de ACTH, el siguiente paso fue su identificación a nivel placentario, demostrándose su incremento hasta en 100 veces, en suero materno durante el tercer trimestre, antes del parto, observándose que las concentraciones de CRH son altas en pacientes con trabajo de parto pretermino. Favoreciendo la síntesis de estrógenos,

así como estimular en forma directa al miometrio hecho apoyado por la presencia de receptores de CRH en el miometrio. (3,4)

Oxitocina. Participe importante en el parto de termino y pretermino, ya que además de su excreción pulsátil materna, se ha detectado producción en el hipotálamo fetal, así de RNAm de esta hormona en el corión, amnios y decidua, con incremento de esta ultima al inicio del parto.

Prostaglandinas. Se consideran como los agentes más importantes en la estimulación del patrón contractil a termino o previo a este. Existiendo incremento de estas, en el trabajo pretermino con o sin infección; relacionándose también su producción a las citosina, como mecanismo regulador alterno.

citosina. Un tema de gran importancia es el estudio de las citosina y el parto a termino, para su posterior aplicación al parto pretermino. Sin embargo el papel de las citosina, es de mayor eficacia diagnostica en los casos de corioamnioitis. Donde si pueden existir constantes, como el caso de la IL-6 que es un índice confiable de infección intrauterina, y que al aumentar su concentración en forma secundaria puede predecir el trabajo de parto pretermino.

Hasta el momento, no se sabe si las citosina participan en el trabajo de parto a termino normal; sin embargo se define claramente su papel con respecto a procesos infecciosos.(2,4)

Factores de riesgo asociados. El objetivo actual en el manejo del parto pretermino, se apoya en los procesos preventivos; esto es en base a la

Fibronectina Fetal Predictor de Parto Pretermino/VEGA

identificación de mujeres con factores de riesgo, así como el desarrollo de pruebas de detección confiables.

Dentro de las características maternas mas frecuentes podemos mencionar los siguientes:

Antecedente de parto pretérmino	Hemoglobina < 10.0 g/dl
Raza materna (negra)	Bacteriuria
Bajo índice de masa corporal (<20)	Colonización o infección genital
Cuidado prenatal inadecuado	Lesión o anomalía cervicouterina
Extremos de la edad (<18 o > 40)	Anatomía uterina anormal
Alto estrés	Tabaquismo

Es de importancia mencionar algunos de estos factores debido a su influencia y frecuencia descritas.

Antecedente de parto pretermino. Se observa un aumento en el riesgo conforme aumenta el número de partos pretérmino previos. Tanto el trabajo de parto pretérmino espontáneo como la rotura prematura de membranas pretérmino en embarazos previos se relaciona con mayor riesgo en los embarazos posteriores.

Hemorragia vaginal. La presencia de hemorragia durante el segundo trimestre se ha asociado con la presencia de parto pretérmino con un riesgo relativo de 19.7.

Diversos investigadores consideraron a la hemorragia como un predictor

relativamente confiable, con una sensibilidad del 46% y especificidad del 76%, con un valor predictivo positivo de 56% y predictivo negativo de 78%. (2,4,6)

Edad materna. Los extremos de la vida se asocian a mayor riesgo de parto pretérmino y de acuerdo a la literatura tienen un impacto máximo.

Embarazo múltiple. Aumento en el número de embarazos múltiples debido al aumento o aparición de métodos de manejo para parejas estériles. Ya que del 30 a 50% de embarazos múltiples culminan en un parto pretérmino, la detección de pacientes y factores asociados es importante para disminuir la tasa de pretérminos. (4)

Otro de los factores predisponentes o asociados con un mayor riesgo de trabajo de parto prematuro, lo constituye algún trastorno infeccioso viral o bacteriano. La infección, la colonización o ambas, del tracto urogenital materno son de los factores de riesgo modificables más importantes. Siendo importante descartar un proceso crónico o la presencia de vaginosis bacteriana; habiéndose demostrado en algunos estudios aleatorios que el tratamiento de la vaginosis bacteriana es eficaz para prevenir el parto pretermino sobre todo en pacientes con factores de riesgo. Por otro lado las alteraciones del tracto urinario como la bacteriuria asintomática ofrecen un riesgo potencial; contando con una prevalencia en la población obstétrica de 3 a 10%; de estas de un 33 a 50% desarrollaran

pielonefritis, la cual se encuentra asociada con un incremento de trabajo de parto pretérmino. (10,16)

Diagnostico. El diagnostico una vez determinados los factores de riesgo, se basa en los hallazgos clínicos; junto con la utilización de métodos paraclínicos, que en conjunto establezcan una puntuación de riesgo, detectando aquellos casos con alta probabilidad de parto pretermino y evitando la obtención de un producto con premadurez.

La utilización de tablas de puntuación de acuerdo a hallazgos clínicos, permite la obtención del Índice tocolítico, contando con diversos sistemas de puntuación, los cuales se basan en hallazgos clínicos, los cuales se realizan durante la exploración física inicial. Estos son la altura de presentación, borramiento del cuello uterino, contractilidad, dilatación y expulsión de tapón mucoso con o sin sangre. La importancia de un sistema de puntuación radica en determinar la posibilidad de respuesta a la útero inhibición, e identificar al trabajo de parto pretermino aplazable, y al pretermino inevitable. Siendo esto de vital importancia para establecer un esquema terapéutico adecuado. La presencia de índices tocolíticos altos implica una escasa o nula respuesta, al manejo tocolítico, sin embargo en aquellas pacientes con índices intermedios y bajos, con respuestas favorables o parciales, el solo índice tocolítico no es suficiente para detectar pacientes con riesgo de desarrollar parto pretermino a corto plazo, así como

confirmar aquellos casos que no lo desarrollaran o bien que no tiene una amenaza de parto pretermino real. (2,5,6,10)

Fibronectina fetal (FFN). En años recientes la fibronectina fetal, el cual es un constituyente normal de la matriz extracelular de la interfase materno-fetal, que es producida por el corion y se localiza en la decidua basal junto al espacio intervelloso, columnas de células del citotrofoblasto y la membrana coriónica; ha sido estudiada como un predictor de parto pretermino en mujeres embarazadas de bajo y alto riesgo para parto pretermino.(13)

Uno de los primeros investigadores interesados en la relación de la fibronectina fetal y el parto pretermino fue Lockwood, que en 1991 refiere que en aquellas pacientes sintomatomaticas, la fibronectina era un predictor sensible y especifico. Por su parte Naegette en 1995 trata de determinar lo establecido por Lockwood solo que en pacientes asintomaticas con factores de riesgo positivos, refiriendo resultados favorables. (14)

Peaceman en 1997 realizo un estudio en el cual refiere que en una población de pacientes sintomáticas, la presencia de fibronectina fetal en secreciones vaginales identifica a un subgrupo de pacientes con riesgo incrementado de parto, en los siguientes 7 días posteriores a la toma, así como un alto valor predictivo negativo que apoya manejos menos intervencionistas a pacientes con muestras negativas. (15)

Lo cual es apoyado por López, el cual observo que el valor predictivo positivo aplicado en la practica clinica, es significativamente alto para parto pretermino en los 7 días posteriores a la toma.

Por lo anterior la búsqueda de fibronectina cervical o vaginal a determinada edad gestacional o en forma seriada a demostrado ser un predictor potencial. Sin embargo se observan porcentajes de sensibilidad y especificidad muy variables, así como variación en los valores predictivos positivos y negativos. En una revisión realizada en 1999 de 13 estudios, Leitch observa que los rangos de sensibilidad y especificidad de los resultados realizados en embarazos menores de 34 semanas sin actividad uterina y factores de riesgo positivos fueron de 23% a 92% y 59% a 97% respectivamente. En aquellas mujeres con síntomas de parto pretermino, la sensibilidad y especificidad fueron entre 86% a 100% y 46% a 81%. (8,13)

La determinación de la FNF se realiza actualmente de dos maneras; esto es por medio de la prueba de ELISA; o bien por medio de una prueba de inmunoensayo rápido. En cualquier modalidad de prueba, los resultados se señalan como positivos (>50ng/ml) o negativos (<50ng/ml).

Al comparar ambos métodos, estos son confiables y concordantes, manteniendo una especificidad y sensibilidad muy similares, donde la ventaja de la

determinación rápida aumenta la eficiencia en la detección de pacientes con riesgo de parto pretermino. (20)

El intervalo a considerar en el grueso de la literatura respecto a la edad gestacional mínima y máxima es de las 24 a 34 semanas de gestación.(11)

Dentro de la búsqueda de FFN debemos considerar algunos factores que pueden modificar el resultado y disminuir la precisión de la prueba. La presencia de una cantidad moderada de sangre resulta en un positivo falso debido a la fibronectina del plasma. El líquido amniótico contiene fibronectina, la presencia de este causa un positivo falso de ahí que los casos de ruptura obvian la toma de FFN. El coito reciente y el tacto vaginal pueden causar positivos falsos. Los lubricantes pueden dar lugar a un resultado negativo falso, por lo que se recomienda que una vez realizado un tacto vaginal o exploración sonográfica transvaginal, se difiera la toma 24 horas. (2)

Aplicación clínica. La mayor utilidad clínica de las pruebas de FFN parece ser su capacidad de detección de pacientes con poca probabilidad de dar a luz en 7 a 14 días después del inicio de síntomas de trabajo de parto pretérmino. Esto tiene como finalidad evitar intervenciones innecesarias, así como apoyar la impresión del clínico en la determinación de un alta hospitalaria y toma de decisiones rápida. Sin embargo en los casos de FFN negativa, se instruye a la paciente sobre los síntomas de parto pretermino, evitar actividades que agraven los síntomas y de la importancia de la vigilancia prenatal posterior. Cabe mencionar que el valor

predictivo negativo de la prueba disminuye con el tiempo, debiéndose considerar una revaloración si la paciente persiste con síntomas. (2,9,11)

Frente a resultados positivos, debe considerarse que tratamiento tiene eficacia demostrada, no existiendo un régimen tocolítico específico, quedando a preferencia del clínico. Está indicado el uso de corticosteroides a todas aquellas pacientes entre las 24 y 34 semanas de gestación. (7)

Finalmente podemos considerar que ante el hallazgo de un proceso infeccioso, la determinación de fibronectina, así como su presencia puede ser un marcador de colonización asintomática del corioamnios por microorganismo de baja virulencia que puede culminar en trabajo de parto pretérmino espontáneo o ruptura de membranas. De ahí que algunos autores recomienden dentro del manejo de pacientes con pruebas positivas antibiótico terapia de acuerdo al origen del proceso. (2,14,17)

MATERIAL Y METODOS

Durante el período comprendido entre diciembre del 2000 a julio del 2001, se captaron pacientes pertenecientes al servicio de Medicina Materno Fetal del Hospital Regional " Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE.

La selección de estas pacientes se realizó de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión. Pacientes pertenecientes al servicio de Medicina Materno Fetal que cursen con embarazos a partir de las 24 semanas de gestación y no mayores de 34 semanas; pacientes sintomáticas con índice tocolítico menor a 5 puntos; pacientes asintomáticas pero con factores de riesgo positivos, esto es parto pretermino previo; y finalmente embarazo actual con producto vivo no malformado.

Criterios de exclusión. Pacientes con patología asociada al embarazo esto; Diabetes pregestacional o gestacional, enfermedad hipertensiva del embarazo. Incompetencia istmicocervical, o bien portadora de cerclaje. Sangrado moderado o abundante; paciente con ruptura prematura de membranas. Actividad sexual durante las veinticuatro horas previas a la toma; paciente sometidas a tacto vaginal previo o exploración ecográfica transvaginal, y finalmente se eliminaron

aquellas pacientes que no siguieron su control prenatal y finalización del embarazo en la unidad hospitalaria.

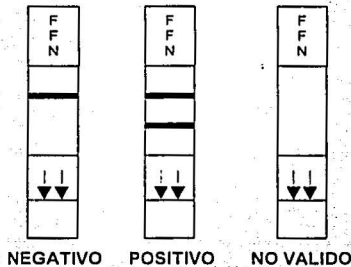
Un total de 61 pacientes fueron captadas de forma inicial, 59 pacientes con embarazo único y 2 con embarazo múltiple (gemelar), de entre 24 y 34 semanas de gestación. La cual presentaban datos clínicos de amenaza de parto pretermino, registrándose su índice tocolítico al ingreso o bien que contaran con el antecedente de parto pretermino o foco infeccioso a nivel urogenital.

FORMA DE OBTENCIÓN. Se utilizo para este estudio la determinación rápida por inmunoensayo, la cual fue facilitada por la compañía Tecnologías Avanzadas de Diagnostico, dicha prueba viene almacenada en un kit con todos los elementos para su utilización ya preparados. La muestra se obtiene por medio de un hisopo estéril de dacrón a nivel de fondo de saco posterior, inmediatamente después de la aplicación de espejo vaginal estéril. El hisopo se rota aproximadamente por 10 segundos de manera de obtener una muestra adecuada. Para posteriormente colocarlo en un tubo con buffer de extracción, previa rotulación del mismo. Se ajusta el extremo distal del hisopo al tapón del tubo y se procede a agitarlo por medio de movimientos giratorios de 45 a 60 segundos; se retira el hisopo y se procede a colocar la tira reactiva. El resultado se interpreta a los 10 minutos de la siguiente manera:

- **RESULTADO NEGATIVO:** La aparición de una banda color púrpura de cualquier intensidad indica la ausencia de FFN en la muestra.

Fibronectina Fetal Predictor de Parto Pretermino/VEGA

- **RESULTADO POSITIVO:** La aparición de dos bandas color púrpura de cualquier intensidad indica la presencia de FFN en la muestra.
- Los resultados cuentan con punto de corte de 50ng/ml
- No interpretar la prueba después de 10 minutos
- La falta de aparición de la banda testigo anula la prueba
- La intensidad en el color de las bandas no modifica el resultado de la prueba



Una vez establecida la técnica de la toma e interpretación, una vez hechas las tomas se procedió a categorizarlas en dos grupos principales: 1) pacientes con FFN positiva y 2) pacientes con FFN negativa

En aquellas pacientes con resultado positivo se inició manejo a base de tocolisis, corticosteroide y antibiótico terapia en caso de contar con foco infeccioso, de manera hospitalaria; para posteriormente continuar con seguimiento semanal hasta la finalización del embarazo. A las pacientes con resultado negativo se decidió seguimiento semanal y bisemanal y de persistir con sintomatología realizar

nueva determinación de FFN. Finalmente se registro el tiempo de duración del embarazo y la edad gestacional de terminación.

Se trata de un estudio de tipo longitudinal, prospectivo y transversal; con valoración de una prueba diagnostica. El método estadístico utilizado incluye calculo de índices diagnósticos, mediante la prueba tetracolica, así como medidas de tendencia central, con calculo de significancia estadística, utilizando la prueba de Chi cuadrada. Siendo de tipo longitudinal, prospectivo y transversal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

De las 61 pacientes inicialmente consideradas en el estudio, se excluyeron 23 pacientes; 17 de las cuales se excluyeron por no continuar su control prenatal en la unidad de Medicina Materno-Fetal. De las restantes 6 pacientes, 3 no han finalizado su gestación y en 3 se obtuvieron resultados no concluyentes.

De las 38 pacientes finalmente incluidas, se observó que 26 tuvieron una FFN negativa (68%) y 12 tuvieron una FFN positiva 32%. **Figura II**

No existiendo diferencias entre la edad y paridad. Con una edad materna promedio de 30.8 años, con un rango de 16-42 años. La edad gestacional promedio al momento de la toma fue de 31 semanas de gestación. **Figura I**

La prevalencia de parto pretérmino es de 31% (12/38) en este reporte preliminar. La prueba rápida de FFN nos muestra una sensibilidad de 83% y una especificidad de 92%; su valor predictivo positivo fue de 83.3% y el valor predictivo negativo fue de 92.3%. El riesgo relativo calculado es de 10.8 $p < 0.001$. Ver **Tabla I y Figura III-IV**

El promedio de semanas de gestación al nacimiento para el grupo de FFN negativo fue de 37.6 +/- 1.2 con un rango de 35 a 40 semanas. El grupo con FFN positiva el promedio fue 35.3 +/- 2 con un rango de 32 a 39 semanas. Así mismo

Fibronectina Fetal Predictor de Parto Pretermino/VEGA

el tiempo transcurrido posterior a la FFN positiva y la presencia de parto pretermino fue de 2.4 +/- 2.2 semanas. **Figura V**

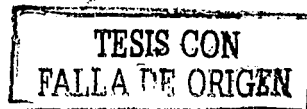
Dentro de los factores de riesgo estudiados, el 35.7% (15/42) contaba con antecedente de parto pretermino, pero solo el 7.14% se asocio a parto pretermino; dicho factor presenta una sensibilidad de 25% y una especificidad del 52% ; su valor predictivo positivo es del 20% y el valor predictivo negativo es de 59%. No observándose significancia estadística. **Ver Tabla II y Figura VI**

Al analizar la relación de proceso infeccioso y parto pretermino, el 57.5% se asocia a proceso infeccioso, donde el 74% (17/23) se asocia a urosepsis y el 34.8% (8/23) a procesos genitales llámese vaginosis bacteriana y/o cervicovaginitis. Al hacer la correlación respecto con la FFN, el 78% (10/13) tuvieron FFN positiva, con una sensibilidad de 69.23% y una especificidad de 46.15%, con un valor predictivo positivo de 39.13% y un valor predictivo negativo de 75%. Presentando un valor de p no significativo. **Tabla III, Figura VII**

De las 12 pacientes con FFN positiva, se utilizo tocolisis en el 75% (9/12), así como se utilizo inductor de madurez pulmonar en el 92% de los casos (11/12).

Figura VIII

De las pacientes con tomas de FFN positivas solo el 23% (3/13) tenia un indice tocolítico de 5, mientras que el 38,5% (5/13) contaba a su ingreso con un indice tocolítico de ingreso de 3.



Fibronectina Fetal Predictor de Parto Pretermino/VEGA

Finalmente en relación al peso, se aprecio que en el grupo con FFN negativa el promedio de peso fue de 2923gr +/-403 con un rango de 2400-3420gr; el grupo con FFN positiva el promedio de peso fue 2575gr +/- 679gr con un rango 1600-3750gr.

DISCUSIÓN

Uno de los propósitos de este reporte preliminar, fue el de corroborar y demostrar que la determinación de Fibronectina Fetal (FFN) cervical es una herramienta útil en la detección del parto pretermino.

En primer lugar es importante hacer notar que la prevalencia de parto pretermino es muy superior a lo referido en la literatura mundial y nacional, debido a que la muestra problema es de pacientes pertenecientes a un servicio de alto riesgo perinatal, lo cual incrementa el número de pacientes afectadas.

Por otro lado, al comparar las cifras de sensibilidad y especificidad obtenidas en la toma de FFN cervical respecto a los reportes de la literatura, se puede corroborar que existe concordancia importante respecto a la sensibilidad, así como al valor predictivo positivo de la prueba.

Al hablar de la especificidad y valor predictivo negativo, encontramos reproductibilidad respecto a otros reportes, así como resultados superiores; siendo precisamente estos dos parámetros los que actualmente dan mayor validez a la realización de la prueba; ya que como se comento previamente, brinda al clínico la seguridad de establecer un seguimiento y manejo extrahospitalario.

Debido a que no existe uniformidad en los grupos estudiados y en el caso específico de esta muestra, consideramos útil tornar en cuenta tres factores como

Fibronectina Fetal Predictor de Parto Pretermino/VEGA

lo fueron; el parto pretermino previo, pacientes sintomáticas, y la presencia de foco infeccioso urogenital.

Se observo que estos factores aislados tienen poco peso como predictores, de ahí que se justifica la utilización de pruebas diagnósticas; que si bien como se corroboró en los casos positivos, modifica poco o nada la evolución del parto pretermino, si es determinante, ya que las medidas establecidas en el lapso de tiempo restante, van encaminadas a la prevención de complicaciones neonatales, las cuales son ya conocidas; así como son conocidos los beneficios de una terapia temprana.

Lo que si puede ser determinante, es la posibilidad de descartar el riesgo inmediato, para así establecer estrategias en paciente con riesgo bajo, esto es con una FFN negativa, las cuales serán únicamente susceptibles a seguimiento en una consulta obstétrica de riesgo bajo, donde la condicionante a nueva valoración será el tiempo y la persistencia de sintomatología.

La relación de la FFN con Apgar bajo y bajo peso, no se estudio debido a que estos dos parámetros son directamente dependientes de la prematuridad, no así de un valor positivo o negativo de FFN.

CONCLUSIONES

La presencia de una FFN positiva a nivel cervical, como método de predicción de parto pretermino entre las 24 y 36 semanas de gestación mostró una sensibilidad y valor predictivo positivo aceptables, mostrando correlación con la edad gestacional de interrupción. La ausencia o negatividad de FFN cervical mostró una especificidad y valor predictivo negativos altos, esto es edades gestacionales al momento de la interrupción de la gestación por arriba de las 36 semanas.

La determinación de la FFN a pesar de su valor, se orienta a pacientes con factores de riesgo, durante el período de prematuridad, con el objeto de establecer dos grandes grupos; el grupo que debe recibir tratamiento y en el otro extremo aquel que no amerita medidas especiales y/o manejo hospitalario. Con la finalidad de provocar un impacto en el otorgamiento de los servicios de salud, así como los costos de atención de aquellos embarazos complicados por prematuridad.

RECOMENDACIONES

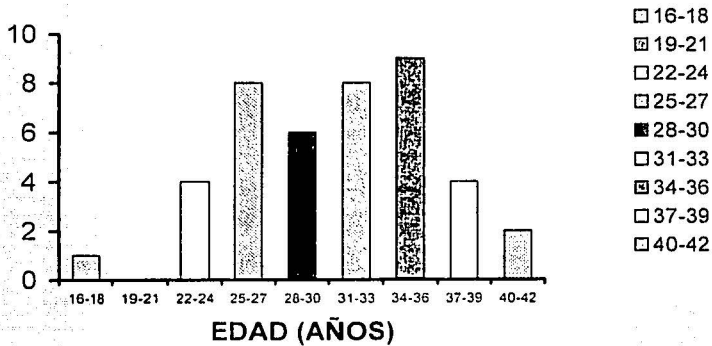
Uno de los objetivos más importantes en el control y manejo del embarazo, es el de llevar a término el mismo con el mínimo de complicaciones materno-fetales. Como es ya sabido aun en la actualidad el parto pretermino, ofrece problemas diagnósticos y terapéuticos de severidad importante; de ahí que la utilización de pruebas diagnosticas como la FFN, se aplique como principio general a pacientes con ALTO RIESGO para parto pretermino.

Una vez detectadas estas pacientes y realizada la toma de FFN es necesario establecer un flujo grama de atención, el cual deberá tener como objetivo delimitar los grupos sujetos a manejo, así como aquellos de bajo de riesgo. Para enfocar la atención medica y los recursos a grupos de alto riesgo.

Lo anteriormente citado se puede soportar en base al conocimiento y aplicación del lineamiento técnico para la utilización de la fibronectina fetal en el manejo del parto pretermino; el cual fue emitido por el departamento de salud reproductiva del ISSSTE y que se puede condensar como se vera a continuación.

FIGURA I

EDAD MATERNA

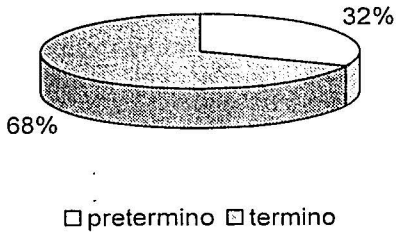


* Promedio de edad 30.8 años
* Rango 16 – 42 años (26)
* Fuente: Archivos clínicos H.R.L.A.L.M.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA II

**PREVALENCIA DE PARTO
PRETERMINO**

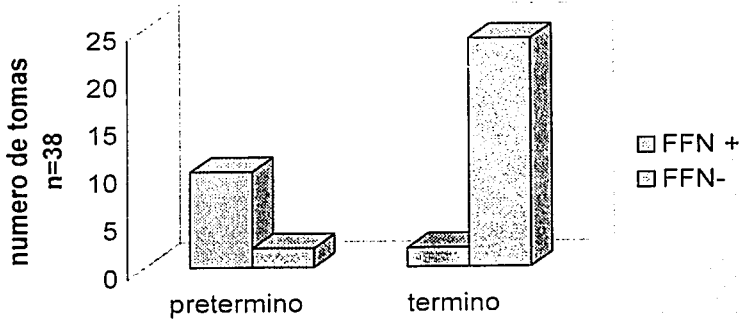


* Fuente: Archivos clínicos H.R.L.A.L.M.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

FIGURA III

FFN y resultado perinatal



* Fuente: Archivos clínicos H.R.L.A.L.M.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla I

**CORRELACION ENTRE FIBRONECTINA
FETAL EN SECRECION CERVICO-
VAGINAL CON PARTOS PRETERMINO Y
DE TERMINO. EFICACIA CLINICA**

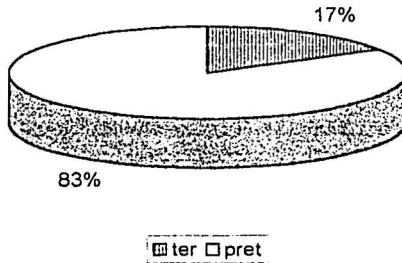
Sensibilidad	10/12	83%
Especificidad	24/26	92%
Valor Predictivo Positivo	10/12	83%
Valor Predictivo Negativo	24/26	92%
Riesgo Relativo		10.80%

* $p < 0.001$

** Fuente: Archivo Clinico H.R.L.A.L.M. 2000-2001

FIGURA IIIA

FNF Positiva y resultado perinatal



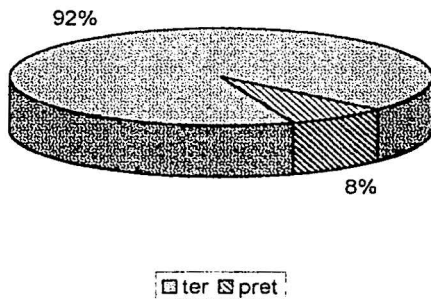
* Fuente: Archivos clínicos H.R.L.A.L.M.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Determinación de fibronectina fetal como predictor de parto pretermino

FIGURA IIIB

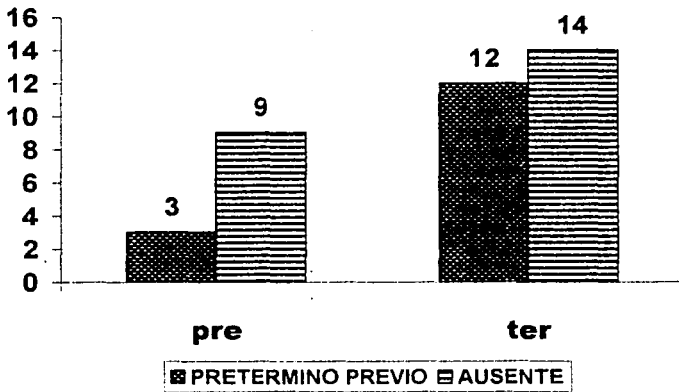
FNF Negativa resultado perinatal



* Fuente: Archivos clínicos H.R.L.A.L.M.

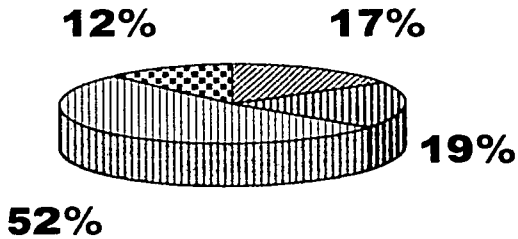
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

FIGURA IV
Pretermino previo y APP



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

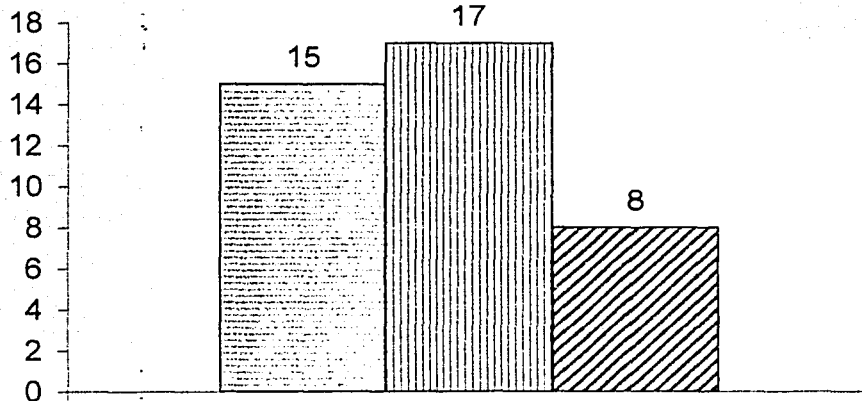
FIGURA V EDAD GESTACIONAL



▨ 25-27 ▧ 28-30 ▩ 31-33 ▣ 34

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA VI



PACIENTES
FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

□ PRETERMINO PREVIO ▨ IVU ▩ CV

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla II

**CORRELACION ENTRE PARTO PRETERMINO
EN GESTACION PREVIA Y EL PARTO
PRETERMINO Y DE TERMINO
EFICACIA CLINICA**

Sensibilidad	3//12	25%
Especificidad	14/26	54%
Valor Predictivo Positivo	3//15	20%
Valor Predictivo Negativo	9//23	40%
Riesgo Relativo		1.20%

* p= NS

** Fuente: Archivos Clínicos HRLALM. Período 2000-2001

TABLA III.

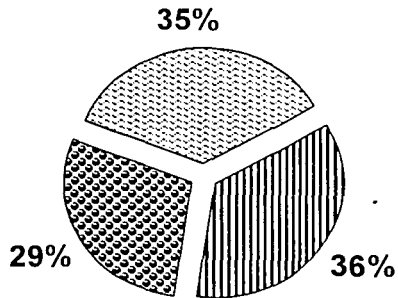
**CORRELACION ENTRE PROCESO
INFECCIOSO UROGENITAL Y EL PARTO
PRETERMINO Y DE TERMINO**

Sensibilidad	9 13	69%
Especificidad	12 26	46%
Valor predictivo +	9 23	39%
Valor predictivo -	4 26	75%
Riesgo relativo		1.56

* p= NS

** Fuente: Archivos Clínicos HRLALM. Período 2000-2001.

**FIGURA VIII
APLICACION CLINICA
FIBRONECTINA FETAL POSITIVA**



▨ ANTIBIOTICO ▨ TOCOLITICO ▨ CORTICOSTEROIDES

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFÍA

1. Llaca R; Fernández A. Obstetricia Clínica. 1ª edición. McGraw Hill 2000.
2. Blanco D. Jorge. Clínicas Obstetricias y Ginecológicas. Volumen 4. MacGraw-Hill interamericana 2000.
3. Rouse J Dwight. Clínicas Obstetricias y Ginecológicas. Volumen 2. MacGraw-Hill interamericana 1998.
4. Cabero Roura. Riesgo Elevado Obstétrico. 1ª edición. Masson 1996.
5. Carrera Maciá. Protocolos de Obstetricia y medicina perinatal del Instituto Universitario Dexeus. 3ª edición. Masson 1996.
6. Arias Fernando. Guía práctica para el embarazo y el parto de Alto Riesgo. 2ª edición. Mosby/Doyma 1994.
7. García A, Ayala M, Izquierdo P, Jiménez S, Sánchez M. Presencia de fibronectina fetal en secreción cérvico-vaginal como predictor de parto pretérmino. Ginec Obst Mex 1999; 67:23-28.
8. Bittar RE; Yamasaki AA; Sasaki S; Zugaib M. Cervical fetal fibronectin in patients at increased risk por preterm delivery. Am J Obstet Gynecol 1996; 175(1): 178-81.

Fibronectina Fetal Predictor de Parto Pretermino/VEGA

9. López RL; Francis JA; Garite TJ; Dubyak JM. Fetal fibronectin detection as a predictor of preterm birth in actual clinical practice. Am J Obstet Gynecol 2000; 182(5): 1103-6.
10. Lowenberg E; Vargas García C; Rodríguez C. Prevention of premature birth by uterus-inhibiting drugs. Ginecol Obstet Mex – 1981; 49(296): 377-91.
11. Peaceman AM; Andrews WW; Thorp JM; Cliver SP. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: a multicenter trial. Am J Obstet Gynecol-1997; 177(1): 13-8.
12. Goldenberg RL; Iams JD; Das A; Mercer BM; Meis PJ. The Preterm Prediction Study: sequential cervical length and fetal fibronectin testing for the prediction of spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Am J Obstet Gynecol-2000; 182(3): 636-43.
13. Leitch H; Egarter C; Kaider A. Cervicovaginal Fetal Fibronectin as a Marker for Preterm Delivery: A Meta- Analysis. Am J Obstet Gynecol-1999; 180: 1169-76.
14. Lockwood C; Senyei E. Fetal Fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. N Eng J Med- 1991; 325: 669-74.
15. Paxton A. For fetal fibronectin test, the time is right. Col Am Path-1998.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

16. Goldenberg L; Thom E; Moawad H; Johnson F. The Preterm Prediction Study: Fetal Fibronectin, Bacterial Vaginosis, and Peripartum Infection. *Obstet Gynecol*-1996; 87(5): 1-5.
17. Goldenberg L; Iams D; Mercer M. The Preterm Prediction Study: The Value of New vs Standard Risk Factors in Predicting Early and All Spontaneous Preterm Births. *Am J Public Health*-1998;88: 233-38.
18. Iams D; Casal D; McGregor A. Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*- 1995;173(1): 141-45.
19. Ascarelli H; Morrison C. *Obstet Gynecol Survey*-1997;52(4) S1-S10.
20. Joffe G; Jacques D; Burton B. Impact of fetal fibronectin assay on admissions for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*- 1998; 178(1):11.
21. Guyton C; *Tratado de Fisiología Medica*. 7ª Edición. McGraw – Hill Inteamericana 1989